

Caso Clínico

Clinical Case

Micaela Guardiano¹
Ana Maria Maia²
Cíntia Correia³
Inês Azevedo⁴
Ana Rosa Lopes⁵
Eduardo Dias da Silva⁶
Conceição Souto Moura⁷
António Marinho⁸

Uma criança com hipertensão pulmonar: Da investigação etiológica à orientação terapêutica

A child with pulmonary hypertension: From etiological study to therapeutic decisions

Recebido para publicação/received for publication: 05.02.10
Aceite para publicação/accepted for publication: 05.03.18

Resumo

A hipertensão pulmonar (HP) constitui uma entidade rara mas devastadora, com mau prognóstico e elevada mortalidade. Para além da forma idiopática e familiar, a HP pode associar-se a uma grande variedade de patologias, mas constitui um diagnóstico raro em idade pediátrica.

Abstract

Pulmonary hypertension is a rare but devastating disease, with poor prognosis and high mortality. The disease may present as Primary Pulmonary Hypertension where no clear aetiology can be identified, or be related to a variety of underlying conditions. This is a rare disease in paediatric age.

¹ Interna Complementar de Pediatria – Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

² Assistente Hospitalar - Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

³ Assistente Hospitalar Eventual - Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

⁴ Assistente Hospitalar Graduada – Unidade de Pneumologia, Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

⁵ Assistente Hospitalar Eventual – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de S. João

⁶ Assistente Hospitalar Graduado – Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital de S. João

⁷ Assistente Hospitalar – Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de S. João

⁸ Assistente Hospitalar Graduado – Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Micaela Guardiano
Departamento de Pediatria (Director: Professor Dr. Álvaro Aguiar)
Hospital de S. João
Tel: 918721448
Email: mguardiano@hotmail.com

Os autores apresentam o caso de uma criança de 4 anos, admitida no departamento de Pediatria do Hospital de S. João, para investigação de síncope. Logo na admissão foi feito o diagnóstico ecográfico de HP. O estudo diagnóstico ulterior permitiu identificar doença pulmonar previamente desconhecida (bronquiolite obliterante).

A terapêutica neste caso consistiu na associação de um antagonista dos canais de cálcio, o diltiazem, com um antagonista dos receptores da endotelina, o bosentan, e com oxigenioterapia contínua.

Este é o primeiro caso de bronquiolite obliterante diagnosticado no nosso Serviço na sequência do estudo etiológico de HP. Neste caso não foi possível determinar o evento desencadeante da doença pulmonar.

Rev Port Pneumol 2005; XI (3): 327-335

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, etiologia, terapêutica, bronquiolite obliterante.

The authors present the clinical case of a 4 years old child, admitted in Paediatric Department of S. João Hospital for syncope episode. The diagnosis of pulmonary hypertension was made by echocardiogram. Ulterior studies revealed pulmonary disease (obliterans bronchiolitis).

The treatment included a calcium channel blocker (diltiazem), an endothelin antagonist (bosentan) and supplemental oxygen.

This is the first case of obliterated bronchiolitis diagnosed during etiological study for pulmonary hypertension, in our Pediatric's Department. In this case we could not determine the pulmonary disease precipitating event.

Rev Port Pneumol 2005; XI (3): 327-335

Key words: Pulmonary hypertension, aetiology, treatment, obliterated bronchiolitis.

A HP caracteriza-se pelo aumento da resistência vascular pulmonar

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) constitui uma entidade rara mas devastadora, com mau prognóstico e elevada mortalidade. Define-se como a elevação da pressão arterial pulmonar média acima de 25 mm de mercúrio, em repouso, ou acima de 30 mm de mercúrio, durante o exercício¹. Do ponto de vista hemodinâmico, a HP caracteriza-se pelo aumento da resistência vascular pulmonar, conduzindo ao aumento da pressão da artéria pulmonar e consequente falência do ventrículo direito².

Os primeiros sintomas podem ser astenia, dispneia, tonturas e, eventualmente, síncope. A doença pode também manifestar-se pelo aparecimento de edemas periféricos, cianose, dor torácica, taquicardia ou palpitações. Uma vez que os sintomas são inespecíficos e as alterações no exame objectivo podem ser subtis, a doença é frequentemente detectada numa fase tardia. A história natural da HP é geralmente progressiva e fatal¹.

Para além da forma idiopática e familiar, a HP pode associar-se a grande variedade de patologias (Quadro I)³.

UMA CRIANÇA COM HIPERTENSÃO PULMONAR: DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Micaela Guardiano, Ana Maria Maia, Cíntia Correia, Inês Azevedo, Ana Rosa Lopes, Eduardo Dias da Silva, Conceição Souto Moura, António Marinho

Quadro I – Classificação da Hipertensão Pulmonar – 3th World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Veneza, Junho, 2003

1. **Hipertensão Arterial Pulmonar** (idiopática, familiar, relacionada com doença vascular do colagénio, shunts sistémico-pulmonares congénitos, hipertensão portal, VIH, drogas e toxinas, alteração significativa venosa e/ou capilar, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido etc).
2. **Hipertensão pulmonar com cardiopatia esquerda.**
3. **Hipertensão pulmonar com doença pulmonar e/ou hipoxemia** (DPOC, doença intersticial, transtornos do sono, exposição crónica a grandes altitudes, etc).
4. **Hipertensão pulmonar secundária a doença trombótica e/ou embólica crónica** (tromboembolismo pulmonar, tumor, parasitas, corpo estranho).
5. **Miscelânea:** sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose, compressão dos vasos pulmonares (linfadenopatias, tumores, mediastinite fibrosante).

Em 2003, realizou-se, em Veneza, o 3.^o Simpósio Mundial de HP, do qual resultou uma nova classificação (Quadro I)³. De acordo com esta nova classificação, a forma anteriormente designada HP primária foi substituída pelas designações idiopática e familiar³.

Em função da categoria, haverá um tratamento específico mais adequado (Quadro II)³. O diagnóstico de HP é raro em idade pediátrica, colocando-se questões de orientação terapêutica destas crianças.

Caso clínico

Criança de quatro anos, sexo feminino, raça caucasóide, primeira e única filha de pai com 59 anos e mãe com 42, não consanguíneos, ambos com história de alcoolismo crónico. A gestação de 31 semanas não foi vigiada, e foi complicada por ameaça de parto prematuro às 30 semanas, altura em que as serologias efectuadas (toxoplasmose, ru-

Quadro II – Correlação entre a classificação da hipertensão pulmonar e as terapêuticas específicas

1. **Hipertensão arterial pulmonar:** prostanoídes, antagonistas dos receptores da endotelina.
2. **Hipertensão pulmonar com cardiopatia esquerda:** inibidores da ECA, β -bloqueadores.
3. **Hipertensão pulmonar com doença pulmonar e/ou hipoxemia:** oxigenoterapia a longo prazo.
4. **Hipertensão pulmonar secundária a doença trombótica e/ou embólica crónica:** tromboendarterectomia.

béola, sífilis, hepatite B) foram negativas. O parto foi eutócico, hospitalar. Antropometria ao nascimento: peso= 1200 g (P=10-50), comprimento= 40cm (P=10-50), perímetro cefálico= 27cm (P=10-50); índice de Apgar 1'/5'/10' foi de 8/9/10, não havendo necessidade de reanimação. O internamento na Unidade de Cuidados Intensivos no período neonatal decorreu durante dez dias com boa evolução clínica e sem necessidade de oxigénio suplementar, após as primeiras horas de vida.

A criança apresentou, desde os primeiros meses de vida, crises recorrentes de broncospasmo e tosse noturna e dejectões frequentes de fezes moles. No entanto, apresentava bom crescimento estatura-ponderal e desenvolvimento psicomotor adequado e antecedentes de um único internamento, aos dois anos por otomastoidite. Os estudos complementares efectuados para rastreio de doença celíaca, atopia ou imunodeficiência, foram negativos.

Aos quatro anos é enviada ao Serviço de Urgência referenciada pelo hospital da área de residência, devido a episódio de síncope pós-vómito. Na admissão apresentava-se apirética, hemodinamicamente estável, sem

O diagnóstico de HP é raro em idade pediátrica

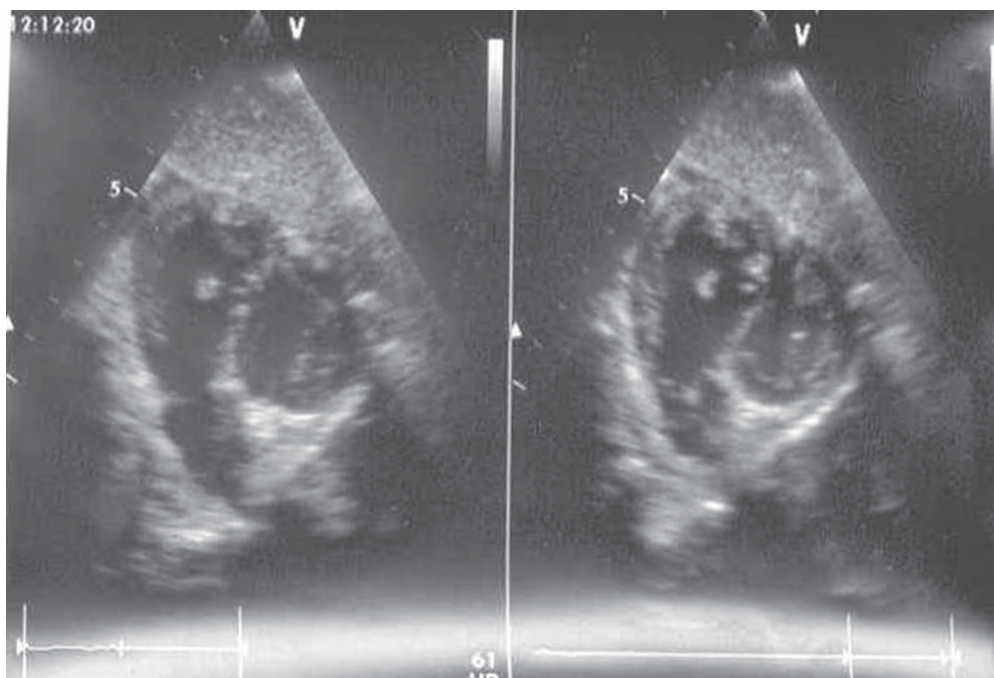


Fig. 1 – Ecocardiograma mostrando dilatação das câmaras cardíacas direitas com empurramento das cavidades esquerdas.

sinais de dificuldade respiratória. A auscultação cardíaca revelou um reforço do componente pulmonar do segundo som e ritmo de galope, mais audível no terço inferior do bordo esquerdo do esterno. A auscultação pulmonar era normal. A palpação abdominal revelou a presença de hepatomegalia (2-3 cm abaixo do rebordo costal direito, com bordo duro). Os pulsos periféricos estavam presentes e simétricos e observava-se uma perfusão periférica adequada e ligeiro edema dos membros inferiores.

Foi efectuada telerradiografia de tórax, electrocardiograma e ecocardiograma (Fig. 1) que permitiram fazer o diagnóstico provisório de HP severa, de etiologia desconhecida (Quadro III).

Foi iniciada terapêutica com nifedipina, furosemida e oxigenioterapia contínua. O

estudo etiológico subsequente incluiu tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax (Fig. 2) e cintilograma de ventilação-perfusão que permitiram documentar a presença de pneumopatia (Quadro IV). Outros estudos complementares de diagnóstico efectuados estão resumidos no Quadro V.

A criança manteve estabilidade clínica e hemodinâmica até ao 26.º dia de internamento, altura em que ocorreu paragem cárdio-respiratória súbita. Na sequência deste episódio, foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos da Pediatria e manteve ventilação mecânica e suporte inotrópico, durante 11 dias.

Durante o internamento nessa Unidade foi efectuado cateterismo cardíaco com prova de vasorreactividade pulmonar à adenosina endovenosa. Verificou-se uma redução de

UMA CRIANÇA COM HIPERTENSÃO PULMONAR: DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Micaela Guardiano, Ana Maria Maia, Cíntia Correia, Inês Azevedo, Ana Rosa Lopes, Eduardo Dias da Silva, Conceição Souto Moura, António Marinho



Fig. 2 – TAC torácica com evidência de padrão “em mosaico” bilateral; bronquiectasias cilíndricas nos lobos superior direito e médio.

Quadro III – Exames complementares de diagnóstico efectuados para esclarecimento etiológico – I

Telerradiografia de tórax: índice cárdio-torácico sem alterações; proeminência das câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar; reforço peri-hilar bilateral; sem imagens de condensação.

ECG: ritmo sinusal com FC~150/min; PR normal; P negativa em V1.

Ecocardiograma: drenagens venosas pulmonar e sistémicas normais; sem alterações estruturais do coração e grandes vasos; AD e VD dilatados com empurramento das cavidades esquerdas; VD com hipertrofia ligeira; função do VE normal (fracção de ejeção de 80%); regurgitação tricúspide importante com $\Delta G \sim 65-70\text{mmHg}$ (PSVD~80mmHg); fluxo pulmonar encurtado próprio de hipertensão pulmonar.

28% da pressão média da artéria pulmonar, sem alteração do débito cardíaco, pelo que

Quadro IV – Exames complementares de diagnóstico efectuados para esclarecimento etiológico – II

TAC torácico: padrão “em mosaico” bilateral; bronquiectasias cilíndricas no lobo superior direito e médio; moderada ectasia do tronco e ramos principais das artérias pulmonares.

Cintilograma de ventilação/perfusão: múltiplos defeitos de perfusão em ambos os campos pulmonares; alterações da ventilação muito menos marcadas, compatíveis com amputação regional de perfusão.

se considerou o teste positivo, ou seja, com resposta adequada ao vasodilatador.

Para complemento do esclarecimento etiológico, foi efectuada biópsia pulmonar aberta, por toracotomia, que permitiu evidenciar “...infiltrado inflamatório linfoplasmocitário associado a fibrose multifocal

Quadro V – Exames complementares de diagnóstico efectuados para esclarecimento etiológico – III

Exame virológico de secreções nasofaríngeas – negativo.

Exame bacteriológico de secreções nasofaríngeas – *Hemophilus influenzae*.

Hemocultura negativa.

Serologias: rubéola Ig G+; toxoplasmose -; EBV- Ig G+, IgM duvidoso; HSV1 -; HSV2 - IgG-, IgM duvidoso; *Chlamydia pneumoniae* – Ig G duvidoso; IgM +; CMV – IgG+, IgM-; Hep B e HIV1 e 2 negativos.

IgA <6,3 mg/dl (défice de IgA).

IgG, M, complemento – sem alterações.

α1 antitripsina normal.

ANA, atc anti-membrana basal, atc anti-DNA, atc anti-mitochondriais, atc anti-músculo liso – negativos.

Anticoagulante lúpico negativo.

Estudo da Coagulação: negativo.

Prova de suor: normal.

Pesquisa de mutações do cromossoma 7: negativa.

ANA – anticorpos anti-nucleares; CMV – vírus citomegálico; DNA – ácido desoxiribonuclease; ECA – enzima de conversão da angiotensina; HIV- vírus da imunodeficiência humana; HSV – vírus herpes simplex; Ig – imunoglobulina

da parede de bronquíolos terminais com graus variáveis de obstrução luminal – bronquiolite celular crónica e bronquiolite constritiva; muscularização da parede das pequenas arteríolas e hipertrofia da média de artérias musculares de pequeno e médio calibre – padrão compatível com hipertensão pulmonar grau II” (Fig. 3).

Depois de concluída a investigação etiológica foi decidida modificação terapêutica, com início de bosentan e diltiazem, que se manteve após alta hospitalar.

À data da alta a criança apresentava estabilidade clínica e hemodinâmica. Foi mantida oxigenioterapia contínua, em ambulatório, e vigilância periódica em consulta de pneumologia com apoio de cardiologia pediátrica.

Discussão

A hipertensão pulmonar (HP) constitui uma entidade rara, com mau prognóstico e

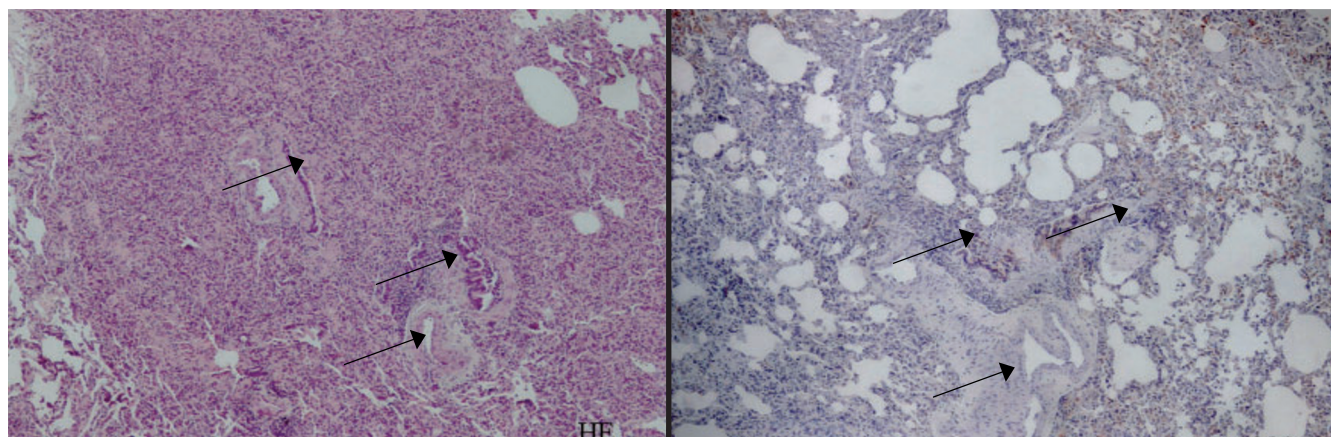


Fig. 3 – Histologia de tecido pulmonar: note-se espessamento das pequenas artérias pulmonares à custa de muscularização da parede e hipertrofia da média (→); fibrose da parede dos bronquíolos com graus variáveis de obstrução luminal e presença de infiltrado inflamatório mononucleado peri-bronquiolar (padrão de bronquiolite celular crónica e bronquiolite constritiva - →).

UMA CRIANÇA COM HIPERTENSÃO PULMONAR: DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Micaela Guardiano, Ana Maria Maia, Cíntia Correia, Inês Azevedo, Ana Rosa Lopes, Eduardo Dias da Silva, Conceição Souto Moura, António Marinho

elevada mortalidade, sem tratamento curativo. O objectivo da orientação terapêutica é prevenir a progressão ou mesmo induzir regressão da doença³.

De facto, a bronquiolite obliterante apresenta-se, frequentemente, de forma insidiosa sobretudo como tosse, sibilância e dificuldade respiratória recorrente, após um evento desencadeante, mais frequentemente uma infecção respiratória por determinados agentes.⁴

No caso desta criança as alterações histológicas encontradas eram compatíveis com hipertensão pulmonar de baixo grau (grau II) o que é discordante com a gravidade clínica da hipertensão pulmonar, baseada em critérios ecocardiográficos (pressão sistólica do ventrículo direito = 80 mmHg).

Após o diagnóstico de HP secundária a doença pulmonar, colocava-se o problema da orientação terapêutica mais adequada.

O cateterismo cardíaco com prova de vasodilatação (óxido nítrico inalado, epoprostenol endovenoso ou adenosina endovenosa) permite avaliar a vasoreactividade pulmonar e desempenha um papel importante na decisão terapêutica. Considera-se aceitável uma redução da pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 20%, sem alteração ou com aumento do débito cardíaco¹. A verificação destes critérios, neste caso, conduziu à manutenção da terapêutica com antagonista dos canais de cálcio (inicialmente nifedipina e, posteriormente, diltiazem, dada a duração de acção mais prolongada).

No âmbito do tratamento vasodilatador convencional, os antagonistas dos canais de cálcio constituíram o primeiro grupo de fármacos com aplicação clínica. Os primeiros trabalhos de Rich^{5,6} e colaboradores apresentavam benefícios em 1 de cada 4

doentes com HP tratados com estes fármacos. Existe a convicção de que a doença, numa fase inicial, resultará de vasoconstrição, mas, posteriormente, a ocorrência de reorganização vascular diminui a taxa de resposta aos bloqueadores dos canais de cálcio⁷. Um estudo recente⁸ refere reduzido benefício na terapêutica a longo prazo com estes fármacos na HP, mesmo em doentes vaso-reactivos.

O grupo seguinte de fármacos é o dos vasodilatadores pulmonares. A terapêutica com prostaciclina endovenosa contínua foi comprovadamente eficaz em doentes que não respondem aos bloqueadores dos canais de cálcio⁹. Estudos randomizados demonstraram aumento da sobrevida com estes fármacos². Mais recentemente, Olschewski¹⁰ e colaboradores apresentaram resultados da utilização do iloprost, um análogo da prostaciclina usado por via inalatória e que demonstrou boa resposta com poucos efeitos colaterais no tratamento de doentes com HP.

Também recentemente, o bosentan foi aprovado para o tratamento da HP, apresentando em relação ao grupo anterior vantagens em termos de comodidade de administração, uma vez que é administrado por via oral. O bosentan⁷ é um antagonista dos receptores da endotelina, sendo esta uma substância vasoconstritora, com origem no endotélio, indutora da proliferação (hipertrofia da média), proliferação de fibroblastos (fibrose) e quimiotaxia (inflamação). É reconhecido que doentes com níveis mais elevados de endotelina apresentam pior prognóstico¹¹. O tratamento de longa duração com bosentan tem sido considerado seguro e com benefícios sustentados sobre a capacidade de exercício e os parâmetros

Cateterismo cardíaco com prova de vasodilatação (...) permite avaliar a vasoreactividade pulmonar e desempenha um papel importante na decisão terapêutica

Os antagonistas dos canais de cálcio constituíram o primeiro grupo de fármacos com aplicação clínica

Iloprost, um análogo da prostaciclina usado por via inalatória e que demonstrou boa resposta com poucos efeitos colaterais no tratamento de doentes com HP

Recentemente, o bosentan foi aprovado para o tratamento da HP

A combinação de terapêuticas, embora sem resultados comprovados, parece fazer sentido e ser uma opção na orientação dos doentes com HP

hemodinâmicos nos doentes com HP, atrasando a evolução da doença^{12,13,14}. Devido ao potencial risco de anemia, deverá ser determinado o valor de hemoglobina no início do tratamento um mês depois e, posteriormente, com periodicidade trimestral⁶. Existe também a possibilidade de toxicidade hepática, pelo que será aconselhável manter vigilância da função hepática⁷. O tratamento recomendado nos adultos é de 62,5 mg duas vezes por dia, durante quatro semanas, seguido de dose de manutenção (125 mg, duas vezes por dia)⁷. Nesta criança a dose instituída foi de 31,25 mg, duas vezes por dia.

Nos doentes com fibrose pulmonar é possível que o bloqueio do efeito profibrótico da endotelina possa ter implicações na melhoria dos doentes, independentemente dos efeitos sobre a HP, o que reforça o interesse do bosentan nesta doente³. A combinação de terapêuticas, embora sem resultados comprovados, parece fazer sentido e ser uma opção na orientação dos doentes com HP³. Neste caso foi mantida terapêutica dupla com bosentan e diltiazem e oxigenioterapia nocturna, após a alta hospitalar. Apesar de nesta criança não se ter verificado hipoxemia basal, é conhecida a possibilidade de ocorrência de episódios de dessaturação nocturna na HP, provavelmente associados a hipoventilação moderada. Durante estes episódios pode ocorrer dispneia grave, bem como síncope¹. Com base neste conhecimento e no potencial efeito vasoconstritor pulmonar desencadeado pela hipoxemia alveolar, foi decidida instauração de oxigenioterapia contínua na admissão hospitalar e mantida após a alta, durante o período nocturno. A reavaliação será efectuada com base na clínica e critérios ecocardiográficos.

Neste caso clínico, a criança apresentava antecedentes de sintomatologia respiratória recorrente, embora não se consiga localizar, temporalmente, um evento desencadeante das alterações pulmonares encontradas, características de bronquiolite obliterante. Como tem sido descrito frequentemente em doentes com bronquiolite obliterante, também neste caso a clínica foi insidiosa com tosse crónica, sibilância e dificuldade respiratória recorrente.⁴ Diversas entidades clínicas foram associadas ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante, nomeadamente infecções por vírus (adenovírus, *influenza* A, vírus do sarampo) e *mycoplasma*, exposição a fumos tóxicos, reacções imunológicas associadas a doenças vasculares do colagénio, reacção a drogas ou transplante de órgãos.^{15,16} No caso desta criança não foi identificado nenhum evento potencialmente desencadeante das alterações pulmonares. Este é o primeiro caso de bronquiolite obliterante, no nosso departamento de Pediatria, em que o diagnóstico ocorreu no decurso do estudo etiológico de HP, sem anterior suspeita clínica da doença.

Agradecimentos

Dr. Mary Sheppard, *Consultant in Histopathology – Department of Histopathology, Sidney Street, London*

Bibliografia

1. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21 (1): 155-176.
2. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX. Effects of Iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Col-*

UMA CRIANÇA COM HIPERTENSÃO PULMONAR: DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Micaela Guardiano, Ana Maria Maia, Cíntia Correia, Inês Azevedo, Ana Rosa Lopes, Eduardo Dias da Silva, Conceição Souto Moura, António Marinho

lege of Cardiology 2004, vol 43, n°12, suppl S: 5S-12S.

4. Rich S, Brundage BH. High dose calcium channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long term reduction in pulmonary artery pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-141.

5. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N England J Med* 1992; 327 (2): 76-81.

6. O'Callaghan D, Gaine SP. Bosentan: a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pract* 2004; 58, 1: 69-73.

7. Sitbon O et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? Presented at the American Thoracic Society Meeting, Seattle, 19 May, 2003.

8. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-302.

9. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani A, Schmehl T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124: 1294-1304.

10. Allen SW, Chatfield BA, Koppenhafer SA, Schaffer MS, Wolfe RR, Abman SH. Circulation immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2): 519-522.

11. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robins IM, Simonneau G et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension – a 1 year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247-254.

12. Channick RN, Sitbon O, Robins IM, Frost A, Tapsos VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358 (9288): 1119-1123.

13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896-903.

14. Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000, 5: 369 – 375.

15. Schelinger C, Veeraraghavan S, Koss MN. Constructive (obliterative) bronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4(5): 288-293.

16. Ezri T, Kunichezky S, Eliraz A, Soroker D, Halperin D, Schattner A. Bronchiolitis obliterans – current concepts. *Q J Med* 1994; 87(1): 1-10.